

10/525352

PCT/CN03/00711

证 明

REC'D 24 SEP 2003

WIPO

PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2002 08 23

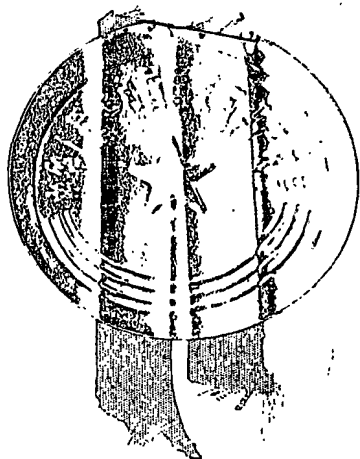
申 请 号： 02 1 30161.1

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 邻吡啶醌衍生物、含该衍生物的组合物、该衍生物的制备方法
和用途

申 请 人： 百瑞全球有限公司

发明人或设计人： 古练权；王骏；肖桂武



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

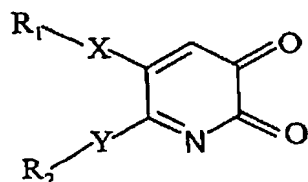
王景川

2003 年 9 月 8 日

Best Available Copy

权利要求书

1. 式 I 所示的化合物:



式 I

其中

R₁ 和 R₂ 可以相同或不同, 各自独立地代表取代或未取代的苯环、吡啶环或嘧啶环;

X 和 Y 可相同或不同, 各自独立地代表 N 原子或 S 原子, 条件是当 X 或 Y 代表 S 时, 与该 S 原子相连的 R₁ 或 R₂ 是取代或未取代的苯基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中

当 R₁ 或 R₂ 为取代的苯环、吡啶环或嘧啶环时, 所述苯环、吡啶环或嘧啶环具有 1-3 个独立地选自 C₁-C₆ 直链或支链烷基、C₁-C₆ 直链或支链烷氧基、卤素、氨基、二(C₁-C₃ 烷基)氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酸基、氰基、硝基、羧基、羟基、羟基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃ 烷基)酰基和(C₁-C₃ 烷基)硫基的取代基。

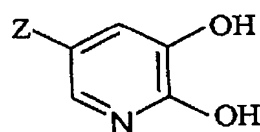
3. 权利要求 2 所述的化合物, 其中:

R₁-X- 和 R₂-Y- 各自独立地选自对甲苯胺基、邻甲苯胺基、间甲苯胺基、对乙基苯胺基、邻乙基苯胺基、间乙基苯胺基、对氯苯胺基、邻氯苯胺基、间氯苯胺基、对氟苯胺基、邻氟苯胺基、间氟苯胺基、对溴苯胺基、邻溴苯胺基、间溴苯胺基、对碘苯胺基、邻碘苯胺基、间碘苯胺基、对硝基苯胺基、邻硝基苯胺基、间硝基苯胺基、对羧基苯胺基、邻羧基苯胺基、间羧基苯胺基、对氨基甲酰基苯胺基、邻氨基甲酰基苯胺基、间氨基甲酰基苯胺基、对甲氧基苯胺基、邻甲氧基苯胺基、间甲氧基苯胺基、对乙氧基苯胺基、邻乙氧基苯胺基、间乙氧基苯胺基、对磺酸基苯胺基、邻磺酸基苯胺基、间磺酸基苯胺基、对氨基磺

酰苯胺基、邻氨基磺酰苯胺基、间氨基磺酰苯胺基、对氰基苯胺基、
 邻氰基苯胺基、间氰基苯胺基、对羟甲基苯胺基、邻羟甲基苯胺基、
 间羟甲基苯胺基、对乙酰基苯胺基、邻乙酰基苯胺基、间乙酰基苯胺
 基、对乙酰氨基苯胺基、邻乙酰氨基苯胺基、间乙酰氨基苯胺基、对
 5 N,N-二甲基氨基苯胺基、邻 N,N-二甲基氨基苯胺基、间 N,N-二甲基
 氨基苯胺基、2-羧基-4-溴苯胺基、2-羧基-6-氯-苯胺基、2-羧基-5-氯苯
 胺基、2-羧基-4-氯苯胺基、2-羧基-3-氯苯胺基、3-羧基-2-氯苯胺基、
 3-羧基-6-氯苯胺基、3-羧基-4-氯苯胺基、4-羧基-3-氯苯胺基、2-氰基-
 5-氯苯胺基、2-羟甲基-4-氯苯胺基、4-羧基-5-甲氧基-2-氯苯胺基、2-
 10 磺酸基-4-甲基-5-氯苯胺基、2-甲基-4-硝基-5-氯苯胺基、2-羧基-4,6-二
 氯苯胺基、2-羧基-4,6-二碘苯胺基、4-羧基-2,6-二碘苯胺基、2-羧基-4,6-
 二甲氧基苯胺基、2-氰基-4,6-二甲氧基苯胺基、4-氨基甲酰基-2,6-二硝
 基苯胺基、2-羧基-5-氟苯胺基、2-羧基-4-氟苯胺基、2-羧基-3-氟苯胺
 基、2-氰基-3-氟苯胺基、2-羧基-4-碘苯胺基、2-羧基-6-甲氧基苯胺基、
 15 3-羧基-6-甲氧基苯胺基、4-羧基-6-甲氧基苯胺基、2-羧基-4-甲基苯胺
 基、2-羧基-3-甲基苯胺基、3-羧基-2-甲基苯胺基、4-羧基-2-甲基苯胺
 基、5-羧基-2-甲基苯胺基、2-氰基-5-甲基苯胺基、2-羟甲基-6-甲基苯
 胺基、2-羟甲基-4-甲基苯胺基、2-甲基-3-羟甲基苯胺基、2-甲基-5-羟
 甲基苯胺基、2-氰基-4-硝基苯胺基、4-氰基-2-硝基苯胺基、2-甲基-4-
 20 硝基苯胺基、2-羟基-3-羧基苯胺基、3-羟基-4-羧基苯胺基、3-羧基-4-
 羟基苯胺基、4-磺酸基-2-甲基苯胺基、3-磺酸基-4-甲基苯胺基、2-磺
 酸基-4-甲基苯胺基、苯硫基、对甲基苯硫基、邻甲基苯硫基、间甲基
 苯硫基、2-羧基苯硫基；吡啶-2-氨基、吡啶-3-氨基、吡啶-4-氨基、5-
 溴吡啶-2-氨基、5-溴-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、
 25 4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、3-硝基吡啶-2-氨基、5-硝基吡啶-2-氨基、
 3-甲基吡啶-2-氨基、4-甲基吡啶-2-氨基、5-甲基吡啶-2-氨基、6-甲基
 吡啶-2-氨基、4,6-二甲基吡啶-2-氨基、2-甲氧基吡啶-5-氨基、5-氯吡
 啶-2-氨基、2-氯吡啶-3-氨基、2-氯吡啶-5-氨基、3,5-二溴吡啶-2-氨基、
 3,5-二氯吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-
 30 2-氨基、烟酰胺-6-氨基、烟酰胺-2-氨基；嘧啶-2-氨基、嘧啶-4-氨基、

5-溴嘧啶-2-氨基、2,6-二羟基嘧啶-4-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-3-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-氨基、4-羟基-6-甲基嘧啶-2-氨基、3-羟基嘧啶-2-氨基、4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-氨基、2-甲氧基嘧啶-5-氨基、4-氯-6-甲基嘧啶-2-氨基、6-氯-2-甲硫基嘧啶-4-氨基、4,6-二氯嘧啶-2-氨基、4,6-二氯嘧啶-5-氨基、4-甲基嘧啶-2-氨基、3-硝基嘧啶-2-氨基和 5-硝基嘧啶-2-氨基。

4. 式 I 所示化合物的制备方法，包括：
使式 II 所示的化合物



式 II

其中

Z 为 H 或卤素；

与一种或两种由式 III 表示的芳香胺类

R_4NH_2 (式 III)

其中

R_4 表示取代或未取代的苯环、吡啶环或嘧啶环，

或者

与一种或两种由式 IV 表示的苯硫酚

R_5SH (式 IV)

其中

R_5 表示取代或未取代的苯环，

在氧化剂存在下，在 10-80℃ 反应 0.2-20 小时。

5. 权利要求 4 所述的制备方法，其中所述卤素为氯或溴。

6. 权利要求 4 所述的制备方法，其中 R_4 表示取代的苯环、吡啶环或嘧啶环，该苯环、吡啶环或嘧啶环具有 1-3 个独立地选自 C_1-C_6

直链或支链烷基、 C_1-C_6 直链或支链烷氧基、卤素、氨基、二(C_1-C_3 烷基)氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酸基、氰基、硝基、羧基、羟基、羟基(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3 烷基)酰基和(C_1-C_3 烷基)硫基的取代基。

5 7. 权利要求 4 所述的制备方法，其中 R_5 表示取代的苯环，在该苯环上有 1~2 个选自甲基、乙基、丙基和羧基的取代基。

10 8. 权利要求 4~7 中任一项所述的方法，其中所述反应是在含水的有机溶剂中进行的，所述氧化剂选自溴酸的碱金属盐、碘酸的碱金属盐、过硫酸的碱金属盐、氯酸的碱金属盐和其混合物。

9. 权利要求 8 所述的方法，其中所述的碱金属为钠或钾。

15 10. 权利要求 8 所述的方法，其中反应温度是 40°C - 60°C 。

11. 权利要求 8 的所述的方法，其中所述的氧化剂是分批加入的。

12. 权利要求 8 所述的方法，其中反应时间为 2-10 小时。

20 13. 权利要求 4~7 中任一项所述的方法，其中所述氧化剂为多酚氧化酶。

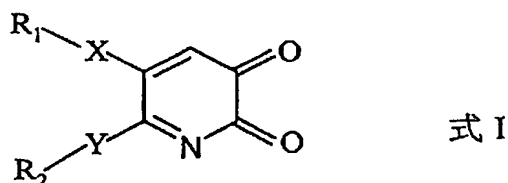
14. 权利要求 13 所述的方法，其中反应温度为 $25-45^{\circ}\text{C}$ 。

25 15. 权利要求 13 所述的方法，其中反应时间为 2-20 小时。

16. 权利要求 4~7 中任一项所述的方法，其中所述的有机溶剂选自甲醇、乙醇、二甲亚砜、丙酮、二氧六环、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙腈和其混合物。

30

17. 一种药物组合物，其包含式 I 所示的化合物作为活性成分和可药用载体，



其中

R₁ 和 R₂ 可以相同或不同，各自独立地代表取代或未取代的苯环、吡啶环或嘧啶环；

10 X 和 Y 可相同或不同，各自独立地代表 N 原子或 S 原子，条件是当 X 或 Y 代表 S 时，与该 S 原子相连的 R₁ 或 R₂ 是取代或未取代的苯基。

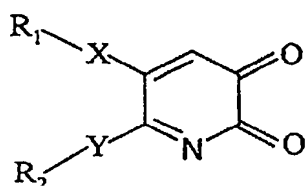
18. 权利要求 17 的药物组合物，其中当 R₁ 或 R₂ 为取代的苯环、吡啶环或嘧啶环时，所述苯环、吡啶环或嘧啶环具有 1-3 个独立地选自 C₁-C₆ 直链或支链烷基、C₁-C₆ 直链或支链烷氧基、卤素、氨基、二(C₁-C₃ 烷基)氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酸基、氰基、硝基、羧基、羟基、羟基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃ 烷基)酰基和(C₁-C₃ 烷基)硫基的取代基。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其中 R₁-X- 和 R₂-Y- 各自独立地选自对甲苯胺基、邻甲苯胺基、间甲苯胺基、对乙基苯胺基、邻乙基苯胺基、间乙基苯胺基、对氯苯胺基、邻氯苯胺基、间氯苯胺基、对氟苯胺基、邻氟苯胺基、间氟苯胺基、对溴苯胺基、邻溴苯胺基、间溴苯胺基、对碘苯胺基、邻碘苯胺基、间碘苯胺基、对硝基苯胺基、邻硝基苯胺基、间硝基苯胺基、对羧基苯胺基、邻羧基苯胺基、间羧基苯胺基、对氨基甲酰基苯胺基、邻氨基甲酰基苯胺基、间氨基甲酰基苯胺基、对甲氧基苯胺基、邻甲氧基苯胺基、间甲氧基苯胺基、对乙氧基苯胺基、邻乙氧基苯胺基、间乙氧基苯胺基、对磺酸基苯胺基、邻磺酸基苯胺基、间磺酸基苯胺基、对氨基磺酰基苯胺基、邻氨基磺酰基苯胺基

基、间氨基磺酰苯胺基、对氰基苯胺基、邻氰基苯胺基、间氰基苯胺基、对羟甲基苯胺基、邻羟甲基苯胺基、间羟甲基苯胺基、对乙酰基苯胺基、邻乙酰基苯胺基、间乙酰基苯胺基、对 N,N-二甲基氨基苯胺基、邻 N,N-二甲基氨基苯胺基、间 N,N-二甲基氨基苯胺基、2-羧基-4-溴苯胺基、2-羧基-6-氯-苯胺基、2-羧基-5-氯苯胺基、2-羧基-4-氯苯胺基、2-羧基-3-氯苯胺基、3-羧基-2-氯苯胺基、3-羧基-6-氯苯胺基、3-羧基-4-氯苯胺基、4-羧基-3-氯苯胺基、2-氰基-5-氯苯胺基、2-羟甲基-4-氯苯胺基、4-羧基-5-甲氧基-2-氯苯胺基、2-磺酸基-4-甲基-5-氯苯胺基、2-甲基-4-硝基-5-氯苯胺基、2-羧基-4,6-二氯苯胺基、2-羧基-4,6-二碘苯胺基、4-羧基-2,6-二碘苯胺基、2-羧基-4,6-二甲氧基苯胺基、2-氰基-4,6-二甲氧基苯胺基、4-氨基甲酰基-2,6-二硝基苯胺基、2-羧基-5-氟苯胺基、2-羧基-4-氟苯胺基、2-羧基-3-氟苯胺基、2-氰基-3-氟苯胺基、2-羧基-4-碘苯胺基、2-羧基-6-甲氧基苯胺基、3-羧基-6-甲氧基苯胺基、4-羧基-6-甲氧基苯胺基、2-羧基-4-甲基苯胺基、2-羧基-3-甲基苯胺基、3-羧基-2-甲基苯胺基、4-羧基-2-甲基苯胺基、5-羧基-2-甲基苯胺基、2-氰基-5-甲基苯胺基、2-羟甲基-6-甲基苯胺基、2-羟甲基-4-甲基苯胺基、2-甲基-3-羟甲基苯胺基、2-甲基-5-羟甲基苯胺基、2-氰基-4-硝基苯胺基、4-氰基-2-硝基苯胺基、2-甲基-4-硝基苯胺基、2-羟基-3-羧基苯胺基、3-羟基-4-羧基苯胺基、3-羧基-4-羟基苯胺基、4-磺酸基-2-甲基苯胺基、3-磺酸基-4-甲基苯胺基、2-磺酸基-4-甲基苯胺基、苯硫基、对甲基苯硫基、邻甲基苯硫基、间甲基苯硫基、2-羧基苯硫基；吡啶-2-氨基、吡啶-3-氨基、吡啶-4-氨基、5-溴吡啶-2-氨基、5-溴-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、3-硝基吡啶-2-氨基、5-硝基吡啶-2-氨基、3-甲基吡啶-2-氨基、4-甲基吡啶-2-氨基、5-甲基吡啶-2-氨基、6-甲基吡啶-2-氨基、4,6-二甲基吡啶-2-氨基、2-甲氧基吡啶-5-氨基、5-氯吡啶-2-氨基、2-氯吡啶-3-氨基、2-氯吡啶-5-氨基、3,5-二溴吡啶-2-氨基、3,5-二氯吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、烟酰胺-6-氨基、烟酰胺-2-氨基；嘧啶-2-氨基、嘧啶-4-氨基、5-溴嘧啶-2-氨基、2,6-二羟基

嘧啶-4-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-3-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-氨基、4-羟基-6-甲基嘧啶-2-氨基、3-羟基嘧啶-2-氨基、4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-氨基、2-甲氧基嘧啶-5-氨基、4-氯-6-甲基嘧啶-2-氨基、6-氯-2-甲硫基嘧啶-4-氨基、4,6-二氯嘧啶-2-氨基、4,6-二氯嘧啶-5-氨基、4-甲基嘧啶-2-氨基、3-硝基嘧啶-2-氨基和 5-硝基嘧啶-2-氨基。

20. 式 I 所示化合物的用途，其特征在于用于制备选择性地抑制环氧合酶-2 的药物组合物，



式 I

其中

R_1 和 R_2 可以相同或不同，各自独立地代表取代或未取代的苯环、吡啶环或嘧啶环；

X 和 Y 可相同或不同，各自独立地代表 N 原子或 S 原子，条件是当 X 或 Y 代表 S 时，与该 S 原子相连的 R_1 或 R_2 是取代或未取代的苯基。

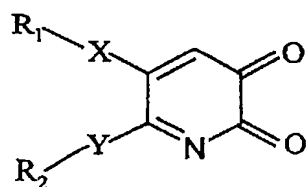
21. 权利要求 20 的用途，其中当 R_1 或 R_2 为取代的苯环、吡啶环或嘧啶环时，所述苯环、吡啶环或嘧啶环具有 1-3 个独立地选自 C_1 - C_6 直链或支链烷基、 C_1 - C_6 直链或支链烷氧基、卤素、氨基、二(C_1 - C_3 烷基)氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酸基、氰基、硝基、羧基、羟基、羟基(C_1 - C_3)烷基、(C_1 - C_3 烷基)酰基和(C_1 - C_3 烷基)硫基的取代基。

22. 权利要求 21 的用途，其中 R_1 -X- 和 R_2 -Y- 各自独立地选自对甲苯胺基、邻甲苯胺基、间甲苯胺基、对乙基苯胺基、邻乙基苯胺基、间乙基苯胺基、对氯苯胺基、邻氯苯胺基、间氯苯胺基、对氟苯胺基、邻氟苯胺基、间氟苯胺基、对溴苯胺基、邻溴苯胺基、间溴苯

胺基、对碘苯胺基、邻碘苯胺基、间碘苯胺基、对硝基苯胺基、邻硝
 基苯胺基、间硝基苯胺基、对羧基苯胺基、邻羧基苯胺基、间羧基苯
 胺基、对氨甲酰基苯胺基、邻氨甲酰基苯胺基、间氨甲酰基苯胺基、
 对甲氧基苯胺基、邻甲氧基苯胺基、间甲氧基苯胺基、对乙氧基苯胺
 基、邻乙氧基苯胺基、间乙氧基苯胺基、对磺酸基苯胺基、邻磺酸基
 5 苯胺基、间磺酸基苯胺基、对氨基磺酰基苯胺基、邻氨基磺酰基苯胺基、
 间氨基磺酰基苯胺基、对氰基苯胺基、邻氰基苯胺基、间氰基苯胺基、
 对羟甲基苯胺基、邻羟甲基苯胺基、间羟甲基苯胺基、对乙酰基苯胺
 基、邻乙酰基苯胺基、间乙酰基苯胺基、对乙酰氨基苯胺基、邻乙酰
 10 氨基苯胺基、间乙酰氨基苯胺基、对 N,N-二甲基氨基苯胺基、邻 N,N-
 二甲基氨基苯胺基、间 N,N-二甲基氨基苯胺基、2-羧基-4-溴苯胺基、
 2-羧基-6-氯-苯胺基、2-羧基-5-氯苯胺基、2-羧基-4-氯苯胺基、2-羧基
 -3-氯苯胺基、3-羧基-2-氯苯胺基、3-羧基-6-氯苯胺基、3-羧基-4-氯苯
 胺基、4-羧基-3-氯苯胺基、2-氰基-5-氯苯胺基、2-羟甲基-4-氯苯胺基、
 15 4-羧基-5-甲氧基-2-氯苯胺基、2-磺酸基-4-甲基-5-氯苯胺基、2-甲基-4-
 硝基-5-氯苯胺基、2-羧基-4,6-二氯苯胺基、2-羧基-4,6-二碘苯胺基、4-
 羧基-2,6-二碘苯胺基、2-羧基-4,6-二甲氧基苯胺基、2-氰基-4,6-二甲
 氧基苯胺基、4-氨甲酰基-2,6-二硝基苯胺基、2-羧基-5-氟苯胺基、2-
 羧基-4-氟苯胺基、2-羧基-3-氟苯胺基、2-氰基-3-氟苯胺基、2-羧基-4-
 20 碘苯胺基、2-羧基-6-甲氧基苯胺基、3-羧基-6-甲氧基苯胺基、4-羧基-
 6-甲氧基苯胺基、2-羧基-4-甲基苯胺基、2-羧基-3-甲基苯胺基、3-羧
 基-2-甲基苯胺基、4-羧基-2-甲基苯胺基、5-羧基-2-甲基苯胺基、2-氰
 基-5-甲基苯胺基、2-羟甲基-6-甲基苯胺基、2-羟甲基-4-甲基苯胺基、
 2-甲基-3-羟甲基苯胺基、2-甲基-5-羟甲基苯胺基、2-氰基-4-硝基苯胺
 25 基、4-氰基-2-硝基苯胺基、2-甲基-4-硝基苯胺基、2-羟基-3-羧基苯胺
 基、3-羟基-4-羧基苯胺基、3-羧基-4-羟基苯胺基、4-磺酸基-2-甲基苯
 胺基、3-磺酸基-4-甲基苯胺基、2-磺酸基-4-甲基苯胺基、苯硫基、对
 甲基苯硫基、邻甲基苯硫基、间甲基苯硫基、2-羧基苯硫基；吡啶-2-
 氨基、吡啶-3-氨基、吡啶-4-氨基、5-溴吡啶-2-氨基、5-溴-3-硝基吡啶
 30 -2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、3-硝

基吡啶-2-氨基、5-硝基吡啶-2-氨基、3-甲基吡啶-2-氨基、4-甲基吡啶-2-氨基、5-甲基吡啶-2-氨基、6-甲基吡啶-2-氨基、4,6-二甲基吡啶-2-氨基、2-甲氧基吡啶-5-氨基、5-氯吡啶-2-氨基、2-氯吡啶-3-氨基、2-氯吡啶-5-氨基、3,5-二溴吡啶-2-氨基、3,5-二氯吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、烟酰胺-6-氨基、烟酰胺-2-氨基；嘧啶-2-氨基、嘧啶-4-氨基、5-溴嘧啶-2-氨基、2,6-二羟基嘧啶-4-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-3-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-氨基、4-羟基-6-甲基嘧啶-2-氨基、3-羟基嘧啶-2-氨基、4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-氨基、2-甲氧基嘧啶-5-氨基、4-氯-6-甲基嘧啶-2-氨基、6-氯-2-甲硫基嘧啶-4-氨基、4,6-二氯嘧啶-2-氨基、4,6-二氯嘧啶-5-氨基、4-甲基嘧啶-2-氨基、3-硝基嘧啶-2-氨基和 5-硝基嘧啶-2-氨基。

23. 一种选择性地抑制环氧合酶-2 的方法，其中包括对哺乳动物施用式 I 所示的化合物



式 I

其中

R_1 和 R_2 可以相同或不同，各自独立地代表取代或未取代的苯环、吡啶环或嘧啶环；

X 和 Y 可相同或不同，各自独立地代表 N 原子或 S 原子，条件是当 X 或 Y 代表 S 时，与该 S 原子相连的 R_1 或 R_2 是取代或未取代的苯基。

24. 权利要求 23 的方法，其中当 R_1 或 R_2 为取代的苯环、吡啶环或嘧啶环时，所述苯环、吡啶环或嘧啶环具有 1-3 个独立地选自 C_1 - C_6 直链或支链烷基、 C_1 - C_6 直链或支链烷氧基、卤素、氨基、二(C_1 - C_3 烷基)氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酸基、氰基、硝基、羧基、羟基、羟基(C_1 - C_3)烷基、(C_1 - C_3 烷基)酰基和(C_1 - C_3 烷基)硫基的取代基。

25. 权利要求 24 的方法, 其中 R_1-X - 和 R_2-Y - 各自独立地选自

对甲苯胺基、邻甲苯胺基、间甲苯胺基、对乙基苯胺基、邻乙基苯胺基、间乙基苯胺基、对氯苯胺基、邻氯苯胺基、间氯苯胺基、对氟苯胺基、邻氟苯胺基、间氟苯胺基、对溴苯胺基、邻溴苯胺基、间溴苯胺基、对碘苯胺基、邻碘苯胺基、间碘苯胺基、对硝基苯胺基、邻硝基苯胺基、间硝基苯胺基、对羧基苯胺基、邻羧基苯胺基、间羧基苯胺基、对氨基甲酰基苯胺基、邻氨基甲酰基苯胺基、间氨基甲酰基苯胺基、对甲氧基苯胺基、邻甲氧基苯胺基、间甲氧基苯胺基、对乙氧基苯胺基、邻乙氧基苯胺基、间乙氧基苯胺基、对磺酸基苯胺基、邻磺酸基苯胺基、间磺酸基苯胺基、对氨基磺酰基苯胺基、邻氨基磺酰基苯胺基、间氨基磺酰基苯胺基、对氰基苯胺基、邻氰基苯胺基、间氰基苯胺基、对羟甲基苯胺基、邻羟甲基苯胺基、间羟甲基苯胺基、对乙酰基苯胺基、邻乙酰基苯胺基、间乙酰基苯胺基、对乙酰氨基苯胺基、邻乙酰氨基苯胺基、间乙酰氨基苯胺基、对 N,N -二甲基氨基苯胺基、邻 N,N -二甲基氨基苯胺基、间 N,N -二甲基氨基苯胺基、2-羧基-4-溴苯胺基、2-羧基-6-氯-苯胺基、2-羧基-5-氯苯胺基、2-羧基-4-氯苯胺基、2-羧基-3-氯苯胺基、3-羧基-2-氯苯胺基、3-羧基-6-氯苯胺基、3-羧基-4-氯苯胺基、4-羧基-3-氯苯胺基、2-氰基-5-氯苯胺基、2-羟甲基-4-氯苯胺基、4-羧基-5-甲氧基-2-氯苯胺基、2-磺酸基-4-甲基-5-氯苯胺基、2-甲基-4-硝基-5-氯苯胺基、2-羧基-4,6-二氯苯胺基、2-羧基-4,6-二碘苯胺基、4-羧基-2,6-二碘苯胺基、2-羧基-4,6-二甲氧基苯胺基、2-氰基-4,6-二甲氧基苯胺基、4-氨基甲酰基-2,6-二硝基苯胺基、2-羧基-5-氟苯胺基、2-羧基-4-氟苯胺基、2-羧基-3-氟苯胺基、2-氰基-3-氟苯胺基、2-羧基-4-碘苯胺基、2-羧基-6-甲氧基苯胺基、3-羧基-6-甲氧基苯胺基、4-羧基-6-甲氧基苯胺基、2-羧基-4-甲基苯胺基、2-羧基-3-甲基苯胺基、3-羧基-2-甲基苯胺基、4-羧基-2-甲基苯胺基、5-羧基-2-甲基苯胺基、2-氰基-5-甲基苯胺基、2-羟甲基-6-甲基苯胺基、2-羟甲基-4-甲基苯胺基、2-甲基-3-羟甲基苯胺基、2-甲基-5-羟甲基苯胺基、2-氰基-4-硝基苯胺基、4-氰基-2-硝基苯胺基、2-甲基-4-硝基苯胺基、2-羟基-3-羧基苯胺

5

10

15

基、3-羟基-4-羧基苯胺基、3-羧基-4-羟基苯胺基、4-磺酸基-2-甲基苯胺基、3-磺酸基-4-甲基苯胺基、2-磺酸基-4-甲基苯胺基、苯硫基、对甲基苯硫基、邻甲基苯硫基、间甲基苯硫基、2-羧基苯硫基；吡啶-2-氨基、吡啶-3-氨基、吡啶-4-氨基、5-溴吡啶-2-氨基、5-溴-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、3-硝基吡啶-2-氨基、5-硝基吡啶-2-氨基、3-甲基吡啶-2-氨基、4-甲基吡啶-2-氨基、5-甲基吡啶-2-氨基、6-甲基吡啶-2-氨基、4,6-二甲基吡啶-2-氨基、2-甲氧基吡啶-5-氨基、5-氯吡啶-2-氨基、2-氯吡啶-3-氨基、2-氯吡啶-5-氨基、3,5-二溴吡啶-2-氨基、3,5-二氯吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、烟酰胺-6-氨基、烟酰胺-2-氨基；嘧啶-2-氨基、嘧啶-4-氨基、5-溴嘧啶-2-氨基、2,6-二羟基嘧啶-4-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-3-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-氨基、4-羟基-6-甲基嘧啶-2-氨基、3-羟基嘧啶-2-氨基、4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-氨基、2-甲氧基嘧啶-5-氨基、4-氯-6-甲基嘧啶-2-氨基、6-氯-2-甲硫基嘧啶-4-氨基、4,6-二氯嘧啶-2-氨基、4,6-二氯嘧啶-5-氨基、4-甲基嘧啶-2-氨基、3-硝基嘧啶-2-氨基和5-硝基嘧啶-2-氨基。

邻吡啶醌衍生物、含该衍生物的组合物、该衍生物的
制备方法和用途

5

技术领域

10

本发明涉及具有抗炎作用以及可用作选择性地抑制炎症细胞中环
氧合酶(Cyclooxygenase 或 COX)-2 (COX-2)的选择性抑制剂的化合物、
其制备方法、含有所述化合物的组合物及应用。具体地讲,本发明涉
及含有邻吡啶醌结构的衍生物、其制备方法、组合物及应用。

技术背景

15

德国拜耳公司上个世纪推出的阿斯匹林是著名的抗炎、解热和镇
痛药。阿斯匹林等常用的抗炎药虽然有良好的抗炎、解热、镇痛作用,
但对胃肠道和肾脏有明显的毒性。阿斯匹林的毒副作用,是因为它为
非专一性的 COX 抑制剂所造成的。

20

研究证明,体内的环氧合酶有两种亚型:COX-1 和 COX-2。COX-1
存在于正常的组织细胞中,对于保护胃肠道粘膜细胞,维持血小板及
肾脏的正常功能起重要作用。COX-2 主要存在于炎症组织,能促进炎
症细胞产生多种前列腺素,诱发炎症反应,引起疼痛和发热等症状。
最近研究表明,肿瘤组织中 COX-2 活力高于正常组织。

25

环氧合酶的氨基酸顺序测定和 X-衍射结构研究表明,COX-1 和
COX-2 的氨基酸组成有将近 60%相同,活性中心的主要催化基团基本
相似,只有很小的差异,如 COX-1 含异亮氨酸-523,而 COX-2 则含
缬氨酸-523。此外,COX-1 和 COX-2 活性中心入口处的氨基酸残基
也有所不同。

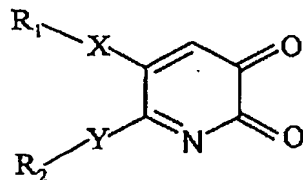
30

阿斯匹林不能识别 COX-1 和 COX-2 的结构差异,它酰基化 COX-1
和 COX-2 的丝氨酸-530,其结果是同时抑制 COX-1 和 COX-2 的活性。
因此,阿斯匹林等非专一性 COX 抑制剂抗炎药,不仅抑制了参与炎
症反应的前列腺素产生,也抑制了起正常生理作用的前列腺素的合成

而导致毒副作用。

发明内容

本发明的目的是提供如式 I 所示的化合物，其为含邻吡啶醌结构的二取代衍生物；



式 I

其中

R_1 和 R_2 可以相同或不同，各自独立地代表取代或未取代的苯环、吡啶环或嘧啶环；

X 和 Y 可相同或不同，各自独立地代表 N 原子或 S 原子，条件是当 X 或 Y 代表 S 时，与该 S 原子相连的 R_1 或 R_2 是取代或未取代的苯基。

该式 I 所示是邻吡啶醌二取代衍生物，具体是指 5,6-二取代吡啶-2,3-二酮类化合物。

当 R_1 或 R_2 为取代的苯环、吡啶环或嘧啶环时，所述苯环、吡啶环或嘧啶环优选具有 1-3 个独立地选自 C_1-C_6 直链或支链烷基、 C_1-C_6 直链或支链烷氧基、卤素、氨基、二(C_1-C_3 烷基)氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酸基、氰基、硝基、羧基、羟基、羟基(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3 烷基)酰基和(C_1-C_3 烷基)硫基的取代基。

所述的“ C_1-C_6 直链或支链烷基”为，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、正己基等。其中，甲基、乙基、丙基和丁基是优选的；甲基和乙基是特别优选的。

所述“ C_1-C_6 直链或支链烷氧基”为，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基等。其中，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基是

优选的；甲氧基和乙氧基是特别优选的。

所述“卤素”为氟、氯、溴或碘。其中优选氟、氯或溴。

在优选的实施方案中， R_1 以及和其相连的 X 合在一起形成对甲
苯胺基、邻甲苯胺基、间甲苯胺基、对乙基苯胺基、邻乙基苯胺基、
5 间乙基苯胺基、对氯苯胺基、邻氯苯胺基、间氯苯胺基、对氟苯胺基、
邻氟苯胺基、间氟苯胺基、对溴苯胺基、邻溴苯胺基、间溴苯胺基、
对碘苯胺基、邻碘苯胺基、间碘苯胺基、对硝基苯胺基、邻硝基苯胺
基、间硝基苯胺基、对羧基苯胺基、邻羧基苯胺基、间羧基苯胺基、
对氨基甲酰基苯胺基、邻氨基甲酰基苯胺基、间氨基甲酰基苯胺基、对甲氧
10 基苯胺基、邻甲氧基苯胺基、间甲氧基苯胺基、对乙氧基苯胺基、邻
乙氧基苯胺基、间乙氧基苯胺基、对磺酸基苯胺基、邻磺酸基苯胺基、
间磺酸基苯胺基、对氨基磺酰基苯胺基、邻氨基磺酰基苯胺基、间氨基磺
酰基苯胺基、对氰基苯胺基、邻氰基苯胺基、间氰基苯胺基、对羟甲基
苯胺基、邻羟甲基苯胺基、间羟甲基苯胺基、对乙酰基苯胺基、邻乙
15 酰基苯胺基、间乙酰基苯胺基、对乙酰氨基苯胺基、邻乙酰氨基苯胺
基、间乙酰氨基苯胺基、对 N,N-二甲基氨基苯胺基、邻 N,N-二甲基
氨基苯胺基、间 N,N-二甲基氨基苯胺基、2-羧基-4-溴苯胺基、2-羧基
-6-氯-苯胺基、2-羧基-5-氯苯胺基、2-羧基-4-氯苯胺基、2-羧基-3-氯
苯胺基、3-羧基-2-氯苯胺基、3-羧基-6-氯苯胺基、3-羧基-4-氯苯胺基、
20 4-羧基-3-氯苯胺基、2-氰基-5-氯苯胺基、2-羟甲基-4-氯苯胺基、4-羧
基-5-甲氧基-2-氯苯胺基、2-磺酸基-4-甲基-5-氯苯胺基、2-甲基-4-硝
基-5-氯苯胺基、2-羧基-4,6-二氯苯胺基、2-羧基-4,6-二碘苯胺基、4-
羧基-2,6-二碘苯胺基、2-羧基-4,6-二甲氧基苯胺基、2-氰基-4,6-二甲
氧基苯胺基、4-氨基甲酰基-2,6-二硝基苯胺基、2-羧基-5-氟苯胺基、2-
25 羧基-4-氟苯胺基、2-羧基-3-氟苯胺基、2-氰基-3-氟苯胺基、2-羧基-4-
碘苯胺基、2-羧基-6-甲氧基苯胺基、3-羧基-6-甲氧基苯胺基、4-羧基-
6-甲氧基苯胺基、2-羧基-4-甲基苯胺基、2-羧基-3-甲基苯胺基、3-羧
基-2-甲基苯胺基、4-羧基-2-甲基苯胺基、5-羧基-2-甲基苯胺基、2-氰
基-5-甲基苯胺基、2-羟甲基-6-甲基苯胺基、2-羟甲基-4-甲基苯胺基、
30 2-甲基-3-羟甲基苯胺基、2-甲基-5-羟甲基苯胺基、2-氰基-4-硝基苯胺

基、间乙酰氨基苯胺基、对 N,N-二甲基氨基苯胺基、邻 N,N-二甲基氨基苯胺基、间 N,N-二甲基氨基苯胺基、2-羧基-4-溴苯胺基、2-羧基-6-氯-苯胺基、2-羧基-5-氯苯胺基、2-羧基-4-氯苯胺基、2-羧基-3-氯苯胺基、3-羧基-2-氯苯胺基、3-羧基-6-氯苯胺基、3-羧基-4-氯苯胺基、4-羧基-3-氯苯胺基、2-氰基-5-氯苯胺基、2-羟甲基-4-氯苯胺基、4-羧基-5-甲氧基-2-氯苯胺基、2-磺酸基-4-甲基-5-氯苯胺基、2-甲基-4-硝基-5-氯苯胺基、2-羧基-4,6-二氯苯胺基、2-羧基-4,6-二碘苯胺基、4-羧基-2,6-二碘苯胺基、2-羧基-4,6-二甲氧基苯胺基、2-氰基-4,6-二甲氧基苯胺基、4-氨基甲酰基-2,6-二硝基苯胺基、2-羧基-5-氟苯胺基、2-羧基-4-氟苯胺基、2-羧基-3-氟苯胺基、2-氰基-3-氟苯胺基、2-羧基-4-碘苯胺基、2-羧基-6-甲氧基苯胺基、3-羧基-6-甲氧基苯胺基、4-羧基-6-甲氧基苯胺基、2-羧基-4-甲基苯胺基、2-羧基-3-甲基苯胺基、3-羧基-2-甲基苯胺基、4-羧基-2-甲基苯胺基、5-羧基-2-甲基苯胺基、2-氰基-5-甲基苯胺基、2-羟甲基-6-甲基苯胺基、2-羟甲基-4-甲基苯胺基、2-甲基-3-羟甲基苯胺基、2-甲基-5-羟甲基苯胺基、2-氰基-4-硝基苯胺基、4-氰基-2-硝基苯胺基、2-甲基-4-硝基苯胺基、2-羟基-3-羧基苯胺基、3-羟基-4-羧基苯胺基、3-羧基-4-羟基苯胺基、4-磺酸基-2-甲基苯胺基、3-磺酸基-4-甲基苯胺基、2-磺酸基-4-甲基苯胺基、苯硫基、对甲基苯硫基、邻甲基苯硫基、间甲基苯硫基、2-羧基苯硫基；吡啶-2-氨基、吡啶-3-氨基、吡啶-4-氨基、5-溴吡啶-2-氨基、5-溴-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、3-硝基吡啶-2-氨基、5-硝基吡啶-2-氨基、3-甲基吡啶-2-氨基、4-甲基吡啶-2-氨基、5-甲基吡啶-2-氨基、6-甲基吡啶-2-氨基、4,6-二甲基吡啶-2-氨基、2-甲氧基吡啶-5-氨基、5-氯吡啶-2-氨基、2-氯吡啶-3-氨基、2-氯吡啶-5-氨基、3,5-二溴吡啶-2-氨基、3,5-二氯吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、烟酰胺-6-氨基、烟酰胺-2-氨基；嘧啶-2-氨基、嘧啶-4-氨基、5-溴嘧啶-2-氨基、2,6-二羟基嘧啶-4-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-3-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-氨基、4-羟基-6-甲基嘧啶-2-氨基、3-羟基嘧啶-2-氨基、4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-氨基、2-甲氧基嘧啶-5-氨基、4-氯-6-甲基嘧啶-2-氨基、6-氯-2-甲硫基

嘧啶-4-氨基、4,6-二氯嘧啶-2-氨基、4,6-二氯嘧啶-5-氨基、4-甲基嘧啶-2-氨基、3-硝基嘧啶-2-氨基或 5-硝基嘧啶-2-氨基。

本发明最为优选的化合物具体选自：

5,6-二氯-2,3-吡啶二酮；

5,6-二苯胺-2,3-吡啶二酮；

5-苯胺-6-(邻氯苯胺)-2,3-吡啶二酮；

6-苯胺-5-(邻氯苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(邻氯苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5-对甲氧基苯胺-6-(对磺酰氨基苯胺)-2,3-吡啶二酮；

6-对甲氧基苯胺-5-(对磺酰氨基苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(对甲氧基苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(对磺酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(对氯苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(氯苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(邻甲苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(对甲苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5-对乙酰苯胺-6-苯胺-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(间甲酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮；

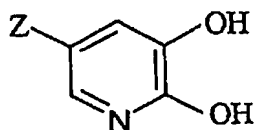
5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮；

5,6-二(对羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮。

本发明还涉及上述式 I 所示化合物的制备方法，该方法包括如下步骤：

使式 II 所示的化合物



式 II

其中

Z 为 H 或卤素；

与一种或两种由式 III 表示的芳香胺类

R_4NH_2 (式 III)

其中

R_4 表示取代或未取代的苯环、吡啶环或嘧啶环，

或者

与一种或两种由式 IV 表示的苯硫酚

R_5SH (式 IV)

其中

R_5 表示取代或未取代的苯环，

在氧化剂存在下，在 10-80℃反应 0.2-20 小时。

当式 II 中的 Z 为卤素时，其优选为氯或溴。

当式 III 中的 R_4 表示取代的苯环、吡啶环或嘧啶环时，该苯环、吡啶环或嘧啶环具有 1-3 个独立地选自 C_1-C_6 直链或支链烷基、 C_1-C_6 直链或支链烷氧基、卤素、氨基、二(C_1-C_3 烷基)氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酰基、氰基、硝基、羧基、羟基、羟基(C_1-C_3)烷基、(C_1-C_3 烷基)酰基和(C_1-C_3 烷基)硫基的取代基。

当式 IV 中的 R_5 表示取代的苯环时，在该苯环上有 1~2 个选自甲基、乙基、丙基和羧基的取代基。

在本发明的方法中使用的氧化剂不受特别的限制。该氧化剂可以是化学氧化剂，例如，至少一种选自溴酸的碱金属盐、碘酸的碱金属盐、过硫酸的碱金属盐和氯酸的碱金属盐中的物质。其中所述的碱金属优选为钠或钾。所述的氧化剂也可以是氧化酶酶类，例如多酚氧化酶。所说的多酚氧化酶可使用从蘑菇、马铃薯、香蕉、茄子等植物以及微生物中分离得到的多酚氧化酶，也可使用利用重组 DNA 技术得到的产物。这些酶可以是粗提液的形式使用，也可以使用精制的纯酶，当然也可以使用固定化酶。

在本发明的方法中，反应温度一般在 10-80℃的范围内。当使用化学物质作为本发明方法的氧化剂时，反应温度一般优选为 20℃-80℃，更优选 40-60℃。当使用氧化酶酶类例如多酚氧化酶作为氧化剂时，反应温度一般优选为 10℃-60℃，更优选 25-45℃，更进一步优选

30~40℃。

在本发明的方法中，所述的氧化剂的加入反应体系的方式是不受特别限制的。当使用化学氧化剂时，可以将溶解在含水溶剂中的氧化剂一次性地直接加入到反应体系中，也可以分批加入到反应体系中，
5 还可以先将所述的含水溶剂与一种或多种可与水混溶的有机溶剂混合，然后再把该化学氧化剂与式 II 所示的反应物一起溶于所得溶剂混合物中。此处所述的含水溶剂包括水和水溶液例如磷酸缓冲液或 Tris-盐酸缓冲液，或一定比例的水-有机溶剂溶液。但考虑到完全反应，一般优选将化学氧化剂的溶液分 2-4 批加入到反应体系中。当使用多酚氧化酶作为氧化剂时，可在 10-60℃下，将式 II 所示的反应物和式 IV
10 或式 V 所示的化合物以及多酚氧化酶加入到一定 pH 的磷酸缓冲液或 Tris-盐酸缓冲液，或一定比例的水-有机溶剂溶液，或含有表面活性剂的水溶液或含有表面活性剂的水-有机溶液中。

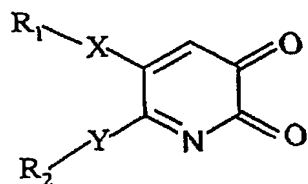
本领域的普通技术人员完全可以理解，该反应时间的长短将随着
15 反应温度、反应物的性质、本发明方法中所采用的氧化剂的种类和浓度而改变。但本发明的方法一般可在 0.2-20 小时内完成。当使用化学氧化剂时，反应时间为 0.2-10 小时，但在优选的反应条件下，该反应则可在 5 小时内完成。当使用多酚氧化酶作为氧化剂时，反应时间一般为 2-20 小时，但在优选的反应条件下，该反应则可在 8 小时内完成。

20 在本说明书的上下文中，对所述的有机溶剂没有特别的限制，只要是可与水混溶的有机溶剂都可用于本发明的方法中。因此，本说明书中所述的有机溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、二甲亚砜、丙酮、二氧六环、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、乙腈或其混合物。

25 分别采用下文试验例 1 和 2 所描述的具体步骤，对本发明的化合物抑制 COX-1 和 COX-2 的作用进行了测定和研究。本发明人发现，式 I 所表示的邻吡啶醌二取代衍生物或它的药物组合物对于 COX-2 具有良好的抑制作用，而对 COX-1 的抑制作用则很弱。显示本发明的化合物对于 COX-2 有优良的选择性抑制作用，可望发展成为高效、低毒副作用的新型抗炎药物。

30 本发明的再一方面涉及一种药物组合物，其中包含作为活性成分

的式 I 所示的化合物和可药用载体,



式 I

其中

R₁ 和 R₂ 可以相同或不同, 各自独立地代表取代或未取代的苯环、吡啶环或嘧啶环;

X 和 Y 可相同或不同, 各自独立地代表 N 原子或 S 原子, 条件是当 X 或 Y 代表 S 时, 与该 S 原子相连的 R₁ 或 R₂ 是取代或未取代的苯基。

当 R₁ 或 R₂ 为取代的苯环、吡啶环或嘧啶环时, 优选所述苯环、吡啶环或嘧啶环具有 1-3 个独立地选自 C₁-C₆ 直链或支链烷基、C₁-C₆ 直链或支链烷氧基、卤素、氨基、二(C₁-C₃ 烷基)氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、磺酸基、氰基、硝基、羧基、羟基、羟基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃ 烷基)酰基和(C₁-C₃ 烷基)硫基的取代基。

优选 R₁-X- 和 R₂-Y- 各自独立地选自对甲苯胺基、邻甲苯胺基、间甲苯胺基、对乙基苯胺基、邻乙基苯胺基、间乙基苯胺基、对氯苯胺基、邻氯苯胺基、间氯苯胺基、对氟苯胺基、邻氟苯胺基、间氟苯胺基、对溴苯胺基、邻溴苯胺基、间溴苯胺基、对碘苯胺基、邻碘苯胺基、间碘苯胺基、对硝基苯胺基、邻硝基苯胺基、间硝基苯胺基、对羧基苯胺基、邻羧基苯胺基、间羧基苯胺基、对氨基甲酰基苯胺基、邻氨基甲酰基苯胺基、间氨基甲酰基苯胺基、对甲氧基苯胺基、邻甲氧基苯胺基、间甲氧基苯胺基、对乙氧基苯胺基、邻乙氧基苯胺基、间乙氧基苯胺基、对磺酸基苯胺基、邻磺酸基苯胺基、间磺酸基苯胺基、对氨基磺酰基苯胺基、邻氨基磺酰基苯胺基、间氨基磺酰基苯胺基、对氰基苯胺基、邻氰基苯胺基、间氰基苯胺基、对羟甲基苯胺基、邻羟甲基苯胺基、间羟甲基苯胺基、对乙酰基苯胺基、邻乙酰基苯胺基、间乙酰基苯胺基、对乙酰氨基苯胺基、邻乙酰氨基苯胺基、间乙酰氨基苯胺基、对 N,N-二甲基氨基苯胺基、邻 N,N-二甲基氨基苯胺基、间 N,N-

二甲基氨基苯胺基、2-羧基-4-溴苯胺基、2-羧基-6-氯-苯胺基、2-羧基-5-氯苯胺基、2-羧基-4-氯苯胺基、2-羧基-3-氯苯胺基、3-羧基-2-氯苯胺基、3-羧基-6-氯苯胺基、3-羧基-4-氯苯胺基、4-羧基-3-氯苯胺基、2-氰基-5-氯苯胺基、2-羟甲基-4-氯苯胺基、4-羧基-5-甲氧基-2-氯苯胺基、2-磺酸基-4-甲基-5-氯苯胺基、2-甲基-4-硝基-5-氯苯胺基、2-羧基-4,6-二氯苯胺基、2-羧基-4,6-二碘苯胺基、4-羧基-2,6-二碘苯胺基、2-羧基-4,6-二甲氧基苯胺基、2-氰基-4,6-二甲氧基苯胺基、4-氮甲酰基-2,6-二硝基苯胺基、2-羧基-5-氟苯胺基、2-羧基-4-氟苯胺基、2-羧基-3-氟苯胺基、2-氰基-3-氟苯胺基、2-羧基-4-碘苯胺基、2-羧基-6-甲氧基苯胺基、3-羧基-6-甲氧基苯胺基、4-羧基-6-甲氧基苯胺基、2-羧基-4-甲基苯胺基、2-羧基-3-甲基苯胺基、3-羧基-2-甲基苯胺基、4-羧基-2-甲基苯胺基、5-羧基-2-甲基苯胺基、2-氰基-5-甲基苯胺基、2-羟甲基-6-甲基苯胺基、2-羟甲基-4-甲基苯胺基、2-甲基-3-羟甲基苯胺基、2-甲基-5-羟甲基苯胺基、2-氰基-4-硝基苯胺基、4-氰基-2-硝基苯胺基、2-甲基-4-硝基苯胺基、2-羟基-3-羧基苯胺基、3-羟基-4-羧基苯胺基、3-羧基-4-羟基苯胺基、4-磺酸基-2-甲基苯胺基、3-磺酸基-4-甲基苯胺基、2-磺酸基-4-甲基苯胺基、苯硫基、对甲基苯硫基、邻甲基苯硫基、间甲基苯硫基、2-羧基苯硫基；吡啶-2-氨基、吡啶-3-氨基、吡啶-4-氨基、5-溴吡啶-2-氨基、5-溴-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、3-硝基吡啶-2-氨基、5-硝基吡啶-2-氨基、3-甲基吡啶-2-氨基、4-甲基吡啶-2-氨基、5-甲基吡啶-2-氨基、6-甲基吡啶-2-氨基、4,6-二甲基吡啶-2-氨基、2-甲氧基吡啶-5-氨基、5-氯吡啶-2-氨基、2-氯吡啶-3-氨基、2-氯吡啶-5-氨基、3,5-二溴吡啶-2-氨基、3,5-二氯吡啶-2-氨基、4-甲基-3-硝基吡啶-2-氨基、4-甲基-5-硝基吡啶-2-氨基、烟酰胺-6-氨基、烟酰胺-2-氨基；嘧啶-2-氨基、嘧啶-4-氨基、5-溴嘧啶-2-氨基、2,6-二羟基嘧啶-4-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-3-氨基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-氨基、4-羟基-6-甲基嘧啶-2-氨基、3-羟基嘧啶-2-氨基、4-甲氧基-5-甲基嘧啶-2-氨基、2-甲氧基嘧啶-5-氨基、4-氯-6-甲基嘧啶-2-氨基、6-氯-2-甲硫基嘧啶-4-氨基、4,6-二氯嘧啶-2-氨基、4,6-二氯嘧啶-5-氨基、4-甲基嘧啶-2-氨基、3-硝基嘧啶-2-氨基

和 5-硝基嘧啶-2-氨基。

本发明的药物组合物可以表现为口服制剂形式，包括片剂、胶囊、糖丸和类似的压制成形的药物形式，每单位剂量可含有 20~100mg 的本发明的化合物。本发明的组合物也可以制成肠胃外给药的形式，其中可含有 10—50mg/mL 的本发明的化合物。该肠胃外给药的药物组合物形式包括通过皮下、鼻内、阴道内、直肠内、肌肉、腱鞘、静脉或动脉途径给药的药物组合物形式。因此，对本发明的药物组合物的剂型没有任何限制，它可以例如是片剂、丸剂、气雾剂、粉剂、酏剂、悬浮液、乳剂、溶液、糖浆剂、软的和硬的明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液或无菌包装粉剂。

在制备本发明药物组合物时，通常将活性成分与赋形剂混和，或者用赋形剂稀释，或者封装在载体内成为胶囊或药囊形式。赋形剂作为稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质，用作赋形剂、载体或活性成分的介质。适当的固体赋形剂包括糖类如乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉和阿拉伯胶，纤维素类如甲基纤维素和微晶纤维素等，硅酸钙，聚乙烯吡咯烷酮，硬脂酸镁，硬脂酸钠，甘油单硬脂酸酯等。液体和半固体赋形剂可以选自水，葡萄糖水溶液，盐水，糖浆，乙醇，甘油，丙二醇和各种油包括来源于石油、动物、植物或合成的油(例如，花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等)。在本发明的药物组合物中还可以包括润滑剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂或矫味剂等制药领域中已知的一些常规的添加剂。

组合物中本发明化合物的量可以根据制剂的种类、单位剂量的大小、赋形剂的种类以及药学领域技术人员已知的其它因素有很大变化。而且，实际的剂量和治疗方案会根据其它因素如该发明的组分是否和其它治疗剂结合，个体的药物动力学，药物分布和代谢等各不相同而有所变化。一般来讲，当本发明的药物组合物为口服剂量形式时，每单位剂量可含有 20—100mg 的本发明的化合物。当本发明的组合物为肠胃外给药的药剂形式时，每单位剂量可 10—50mg/mL 的本发明的化合物。

可采用本发明所属技术领域的任何已知方法来制备本发明药物组

合物。这些方法例如可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA 1985。该文献在此以引用的方式掺入本文。

本发明还包括式 I 所示化合物的用途，其特征在于所述化合物用于制备选择性地抑制环氧合酶-2 的药物组合物。

5 本发明还涉及选择性地抑制环氧合酶-2 的方法，其中包括对哺乳动物施用抑制有效量的式 I 所示的化合物。此处所述的抑制有效量为 50-100 mg/kg 体重。所述哺乳动物包括但不限于人、猫、狗、猪、羊、牛、马等。施用剂量必须根据哺乳动物具体的年龄、体重、病症的严重程度和总的身体状况，以及所要达到的治疗效果由医师或药剂师来
10 具体确定，但是一般的施用剂量为大约 50—300mg/天。可根据需要，每天单次给药或多次给药。

附图简述

15 图 1 显示本发明的一具体化合物 5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮（样品）对 COX-1 几乎没有抑制作用。其中三种阳性对照药均对 COX-1 产生较大的抑制作用。

图 2 显示本发明的一具体化合物 5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮（样品）抑制体外培养的 COLO205 细胞的结果。其中两种阳性对照物对 COX-2 的抑制作用均比该具体化合物的小。

具体实施方式

20 下文通过实施例和试验例进一步描述本发明的上述特征以及其他方面特点。但是，以下实施例的是用来进一步表述本发明的特征的，而不能将其看成对本发明范围的限定。本发明的范围由权利要求书定义。
25

实施例 1：5,6-二苯胺-2,3-吡啶二酮的合成

方法 1：将 2,3-二羟基吡啶(0.0027 mol)，苯胺(0.0054 mol)和 NaIO₃(0.0009 mol)溶于 160ml 水与丙酮(80:1，体积比)的混合溶剂中。
30 搅拌 2 小时，静置过夜。产物经过滤后，用石油醚重结晶，得到棕黄

色粉末 5,6-二苯胺-2,3-吡啶二酮。产率为 25%~45%。

方法 2: 用 5-溴-2,3-二羟基吡啶(0.0027 mol)代替 2,3-二羟基吡啶重复方法 1 的反应, 得到相同产物, 产率为 35%~50%。

方法 3: 在 100mL 磷酸缓冲溶液中(pH 值为 6.8), 加入 30g 固定化多酚氧化酶(从土豆中提取多酚氧化酶, 尔后按本领域的常规方法进行固定化, 酶活力为 320U/g), 在室温温和搅拌下, 同时加入 2,3-二羟基吡啶(0.005 mol)和苯胺(0.010 mol)。搅拌 2 小时, 静置过夜。过滤, 固体产物用石油醚重结晶, 即得到目标产物 5,6-二取代-2,3-吡啶二酮, 产率为 20%~35%。

产物结构已经 ^1H MNR, IR, UV, MS 和元素分析确定。具体数据如下:

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 计算值: C, 70.10%; H, 4.47%; N, 14.43%。实测值: C, 70.24%; H, 4.36%; N, 14.39%。UV: λ_{max} , ϵ (甲醇): 233, 10568; 270, 9882; 399, 7580。 ν (KBr): 3310, 3212, 3057, 1721, 1658, 1581, 1518, 1447 cm^{-1} 。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 90MHz): δ 10.44(1H, s, N-H), 9.47(1H, s, N-H), 7.41-6.96(10H, m, Ph-H), 5.99(1H, s, C4-H)ppm。FAB MS: m/z 292(M^++1)。

实施例 2: 5-苯胺-6-(邻氯苯胺)-2,3-吡啶二酮和 6-苯胺-5-(邻氯苯胺)-2,3-吡啶二酮的合成

将 2,3-二羟基吡啶(0.0027 mol), 苯胺(0.0027 mol), 邻氯苯胺(0.0027 mol)和 NaIO_3 (0.0009 mol)溶于 160ml 水与丙酮(80: 1, 体积比)的混合溶剂中。搅拌 2 小时, 静置过夜。产物经过滤后, 用硅胶柱(100-200 目)层析分离, 得到 5-苯胺-6-(邻氯苯胺)-2,3-吡啶二酮和 6-苯胺-5-(邻氯苯胺)-2,3-吡啶二酮。产率为 8%~15%。此反应还同时可得到 5,6-二苯胺-2,3-吡啶二酮和 5,6-二(邻氯苯胺)-2,3-吡啶二酮。

产物结构已经 ^1H MNR, IR, UV, MS 和元素分析确定。

实施例 3: 5-对甲氧基苯胺-6-(对磺酰氨基苯胺)-2,3-吡啶二酮和 6-对-甲氧基苯胺-5-(对磺酰氨基苯胺)-2,3-吡啶二酮的合成

将 2,3-二羟基吡啶(0.0027 mol), 对甲氧基苯胺(0.0027 mol), 对磺酰氨基苯胺(0.0027 mol)和 NaIO_3 (0.0009 mol)溶于 160ml 水与丙酮(80: 1, 体积比)的混合溶剂中。搅拌约 4 小时, 静置过夜。产物经过滤后, 用硅胶(100~200 目)柱层析分离, 得到 5-对甲氧基苯胺-6-(对磺酰氨基苯胺)-2,3-吡啶二酮和 6-对-甲氧基苯胺-5-(对磺酰氨基苯胺)-2,3-吡啶二酮。产率为 12%~16%。此反应还同时可得到 5,6-二(对甲氧基苯胺)-2,3-吡啶二酮和 5,6-二(对磺酰氨基苯胺)-2,3-吡啶二酮。

产物结构已经 ^1H MNR, IR, UV, MS 和元素分析确定。

实施例 4: 5,6-二(对氯苯胺)-2,3-吡啶二酮的合成

将 2,3-二羟基吡啶(0.0027 mol), 对氯苯胺(0.0054 mol)和 NaIO_3 (0.0009 mol)溶于 160 ml 水与丙酮(80:1, 体积比)的混合溶剂中。搅拌 2 小时, 静置过夜。产物经过滤后, 用氯仿重结晶得到黄色粉末 5,6-二(对氯苯胺)-2,3-吡啶二酮。产率为 42%~60%。

产物结构已经 ^1H MNR, IR, UV, MS 和元素分析确定, 具体数据如下:

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$, 计算值: C, 56.67%; H, 3.06%; N, 11.67%。实测值: C, 56.76%; H, 3.04%; N, 11.56%。UV: λ_{max} , ϵ (甲醇): 211, 5931; 237, 7119; 278, 3722。 $\nu(\text{KBr})$: 3268, 3029, 2924, 2860, 1721, 1658, 1595 cm^{-1} 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 90MHz): δ 10.91(1H, s, N-H), 9.62(1H, s, N-H), 7.47(4H, d, $J=4.9\text{Hz}$, Ph-H), 7.05(4H, d, $J=5.6\text{Hz}$, Ph-H), 6.01(1H, s, C4-H) ppm。 FAB MS: m/z 360(M^+)。

实施例 5: 5,6-二(对甲氧基苯胺)-2,3-吡啶二酮的合成

将 2,3-二羟基吡啶(0.0027 mol), 对甲氧基苯胺(0.0054 mol)和 NaIO_3 (0.0009 mol)溶于 160 ml 水与丙酮(80:1, 体积比)的混合溶剂中。搅拌约 4 小时, 静置过夜。产物经过滤后, 用氯仿重结晶, 得到红色粉末 5,6-二(对甲氧基苯胺)-2,3-吡啶二酮。产率为 32%~50%。

产物结构已经 ^1H MNR, IR, UV, MS 和元素分析确定, 具体数据如

下:

$C_{19}H_{17}N_3O_4$, 计算值: C, 64.96%; H, 4.84%; N, 11.96%。实测值: C, 64.73%; H, 4.80%; N, 11.75%。UV: λ_{max} , ϵ (甲醇): 229,12283; 273,8750; 405,5971。 ν (KBr):3268,2938,2839,1714,1651,1581,1519, 1461 cm^{-1} 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 90MHz): δ 10.42(1H, br, N-H), 9.46(1H, s, N-H), 7.35(2H, d, J=6.0Hz, Ph-H), 7.05(6H, d, J=5.6Hz, Ph-H), 5.82(1H, s, C4-H), 3.78(6H, s, (C₆H₄)-OCH₃)ppm。 FAB MS: m/z 352(M⁺+1)。

实施例 6: 5,6-二(间氯苯胺)-2,3-吡啶二酮的合成

将 2,3-二羟基吡啶 (0.0027 mol), 间氯苯胺 (0.0054 mol) 和 NaIO₃ (0.0009 mol) 溶于 160 ml 水与丙酮 (80:1, 体积比) 的混合溶剂中。搅拌 2 小时, 静置过夜。产物经过滤后, 用氯仿重结晶, 得到黄色粉末 5,6-二(间氯苯胺)-2,3-吡啶二酮。产率为 36%~57%。

产物结构已经 1H MNR, IR, UV, MS 和元素分析确定, 具体数据如下:

$C_{17}H_{11}N_3O_2Cl_2$, 计算值: C, 56.67%; H, 3.06%; N, 11.67%。实测值: C, 56.76%; H, 3.04%; N, 11.56%。UV: λ_{max} , ϵ (甲醇): 217,7740; 238,7121; 396,4577。 ν (KBr):3226,3064,2853,1721,1658,1602,1581,1518, 1475 cm^{-1} 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 90MHz): δ 10.99(1H, s, N-H), 9.58(1H, s, N-H), 7.42-6.90(8H, m, Ph-H), 6.05(1H, s, C4-H)ppm。 FAB MS: m/z 360(M⁺)。

实施例 7: 5,6-二(邻甲苯胺)-2,3-吡啶二酮的合成

将 2,3-二羟基吡啶 (0.0027 mol), 邻甲苯胺 (0.0054 mol) 和 NaIO₃ (0.0009 mol) 溶于 160 ml 水与丙酮 (80:1, 体积比) 的混合溶剂中。搅拌 2 小时, 静置过夜。产物经过滤后, 用氯仿重结晶, 得到红色粉末 5,6-二(邻甲苯胺)-2,3-吡啶二酮。产率为 27%~45%。

产物结构已经 1H MNR, IR, UV, MS 和元素分析确定, 具体数据如下:

$C_{19}H_{17}N_3O_2$, 计算值: C, 71.47%; H, 5.33%; N, 13.17%。实测

值: C, 71.59%; H, 5.37%; N, 13.25%。UV: λ_{\max} , ϵ (甲醇): 226,5064;
270,4621; 388,2975。 $\nu(\text{KBr})$: 3282,3057,2917,2853,1721,1651,1518,
1510 cm^{-1} 。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 90MHz): δ 10.54(1H, s, N-H), 9.40(1H, s,
N-H), 7.31-6.92(8H, m, Ph-H), 5.37(1H, s, C4-H), 2.20(6H, s, (C_6H_4) -
CH₃)ppm。 FAB MS: m/z 320(M^++1)。

实施例 8: 5,6-二(对甲苯胺)-2,3-吡啶二酮的合成

将 2,3-二羟基吡啶 (0.0027 mol), 对甲苯胺 (0.0054 mol) 和 NaIO_3
(0.0009 mol) 溶于 160 ml 水与丙酮 (80:1, 体积比) 的混合溶剂中。
搅拌 2 小时, 静置过夜。产物经过滤后, 用氯仿重结晶, 得到红色粉
末 5,6-二(对甲苯胺)-2,3-吡啶二酮。产率为 32%~54%。

产物结构已经 $^1\text{H NMR}$, IR, UV, MS 和元素分析确定, 具体数据如
下:

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$, 计算值: C, 71.47%; H, 5.33%; N, 13.17%。实测
值: C, 71.15%; H, 5.29%; N, 13.19%。UV: λ_{\max} , ϵ (甲醇): 212,10750;
231,11261; 276,8773; 399, 6552。 $\nu(\text{KBr})$: 3353, 3261, 3128, 2860, 1721,
1658,1609,1518, 1526 cm^{-1} 。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 90MHz): δ 10.27(1H, s,
N-H), 9.38 (1H, s, N-H), 7.26(4H, d, $J=4.9\text{Hz}$, Ph-H), 6.95(4H, d, $J=5.1\text{Hz}$,
Ph-H), 5.93(1H, s, C4-H), 2.33(6H, s, (C_6H_4) -CH₃)ppm。 FAB MS: m/z
320(M^++1)。

实施例 9: 5-对乙酰苯胺-6-苯胺-2,3-吡啶二酮的合成

将 2,3-二羟基吡啶 (0.0027 mol), 苯胺 (0.0027 mol), 对乙酰
苯胺 (0.0027 mol) 和 NaIO_3 (0.0009 mol) 溶于 160 ml 水与丙酮 (80:1,
体积比) 的混合溶剂中。搅拌 2 小时, 静置过夜。产物经过滤后, 用
硅胶 (200-400 目) 柱层析分离, 得到黄色粉末 5-对乙酰苯胺-6-苯胺-
2,3-吡啶二酮。产率为 23%~45%。此反应还同时可得到 5,6-二苯胺-2,3-
吡啶二酮。

产物结构已经 $^1\text{H NMR}$, IR, UV, MS 和元素分析确定, 具体数据如
下:

$C_{19}H_{15}N_3O_3$, 计算值: C, 68.47%; H, 4.50%; N, 12.61%。实测值: C, 68.95%; H, 4.36%; N, 12.36%。UV: λ_{max} , ϵ (甲醇): 207, 2529; 284, 2983; 404, 1037。v(KBr): 3402, 3177, 3057, 1721, 1672, 15741, 1518 cm^{-1} 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 90MHz): δ 10.87(1H, s, N-H), 9.62(1H, s, N-H), 8.07-6.94(9H, m, Ph-H), 6.26(1H, s, C4-H), 2.57(3H, s, (C₆H₄)-CH₃)ppm。FAB MS: m/z 334(M⁺+1)。

本发明的其它化合物可依照上述实施 1-9 中所述的方法, 代之以相应的起始原料, 进行合成。

试验例 1

5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮抑制 COX-1 的试验

试剂: 0.1M Tris HCl 溶液(pH 8.0, 含 0.5 μ M 血红素), 四甲基对苯二胺盐酸盐 (TMPD 17mM), 花生四烯酸(A.A. 10mM, 溶于无水乙醇), COX-1(0.50 μ g/ml, 23833 单位/ml)。抑制剂阿斯匹林(10mM, 溶于二甲亚砜), indomethacin(10mM, 溶于二甲亚砜), celecoxib(10mM, 溶于二甲亚砜), 5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮 10mM, 溶于二甲亚砜)。

方法: 于一比色皿中加 960 μ l 0.1M Tris-HCl, 随即加入 4 μ l COX-1, 平衡 30 秒。加入 1 μ l 抑制剂两分钟后, 立即加入 15 μ l TMPD 和 15 μ l A.A。摇匀, 七分钟后, 于 611nm 处测定吸光度。

结果: 如图 1 所示。从该图 1 看出, COX-1 的活性受到了其抑制剂阿斯匹林、celecoxib 和 indomethacin 的抑制。与无抑制剂的对照组相比, 本发明的化合物对 COX-1 的抑制不明显。

试验例 2

5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮抑制 COX-2 的试验

材料 购自 Cayman Chemical Company(U.S.A.)的细胞株 COLO 205(储存在-80 $^{\circ}$ C), 胰酶(1X trypsin-EDTA), 细胞培养液(RPMI 培养液 1640, 含 25 mM HEPES 缓冲液和 L-谷氨酰胺, 10% 小牛血清, 2% 青霉素和链霉素), 磷酸盐缓冲液(1X PBS, NaCl 8g, KCl

0.2g, Na_2HPO_4 1.44g, KH_2PO_4 0.24g, 加水至 800ml, 调 pH 到 7.4, 再加水至 1L. 高压消毒后, 室温保存), 细胞冻存液 (RPMI 培养液 1640, 含 25 mM HEPES 缓冲液和 L-谷氨酰胺; 10% DMSO 溶液)。酶联免疫测定试剂盒: [前列腺素 E2 (PGE2)试剂盒-单克隆 No. 514010.] 购自 Cayman Chemical Company (U.S.A)。

方法 细胞培养参见《Laboratory Manual of Cell Biology》, 由 D.O.Hall 和 Shirley E. Hawkins 编辑, 由位于纽约市(New York, N.Y.) 的 Crane, Russak & Co.出版 1975 年版, 酶联免疫测定见 Cayman Chemical Company (U.S.A)提供的[前列腺素 E2(PGE2)试剂盒-单克隆 No. 514010]中所附的说明。

结果: 如图 2 所示。从该图 2 看出, COX-2 的活性不仅受到了其抑制剂 celecoxib 和 indomethacin 的抑制而且也受到了本发明化合物的明显抑制。本发明的化合物对 COX-2 的抑制作用比 COX-2 的传统抑制剂 indomethacin 和 celecoxib 都稍强。

试验例 3

5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮和 5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮对大鼠足趾浮肿模型试验

健康雄性大鼠 40 只, 随机分成 4 组, 即空白对照组、5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮组、5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮组和阿斯匹林对照药组, 每组 10 只。向大鼠后肢右足趾皮下注入 0.1ml 致炎剂 (3%甲醛), 24 小时后分别按下表 1 所列剂量注射给药, 给药后 2 小时用水体积法(《药理实验方法学》, 第二版, 徐叔云等编, 北京, 人民卫生出版社, 1991 年版, 描述的方法)分别测定足趾体积。以空白对照组的足趾体积为基准, 计算各实验组的抑制率, 结果列于表 1 中。

表 1

组别	剂量 (mg/kg)	抑制率 (%)
空白对照组	0	0
5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-	5	62.5

吡啶二酮组		
5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮组	5	45.5
阿斯匹林对照组	50	10.1

试验例 4

5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮和 5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮的小鼠耳廓肿胀模型试验

健康雄性小鼠 40 只, 随机分成 4 组, 即空白对照组、5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮组、5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮组和阿斯匹林对照药组, 每组 10 只。除空白对照组外, 按表 2 中所列剂量口服给药。60 分钟后, 用 0.05 ml 二甲苯(分析纯)涂于小鼠右耳。4 小时后将小鼠处死, 用直径 5.5 mm 的打孔器分别在左、右耳同一部位打下圆片, 称重, 计算肿胀抑制率。结果列于下表 2 中。

表 2

组别	剂量 (mg/kg)	肿胀抑制率 (%)
空白对照组	0	0
5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮组	30	83.2
5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮组	30	65.5
阿斯匹林对照组	100	30.1

试验例 5

5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮和 5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮的抗组胺动物模型试验

健康雄性大鼠 40 只, 随机分成 4 组, 即空白对照组、5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮组、5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮组和阿斯匹林对照药组, 每组 10 只。除空白对照组外, 按表 3 中所列剂量口服给药。给药后, 经皮注射 1 μ g/ml 的组胺 0.1 ml, 并立即舌下静

脉注射 1% 伊文斯蓝 1 ml。15 分钟后处死，将大鼠背部着色皮肤剪下，破碎，放入水-丙酮(3/7，体积比)溶液中浸泡 48 小时，过滤，用分光光度计比色，计算着色抑制率。

表 3

组别	剂量(mg/kg)	吸光度(A)	着色抑制率(%)
空白对照组	0	0.099	0
5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮组	10	0.081	19
5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮组	10	0.084	16
阿斯匹林对照组	160	0.086	13

5

试验例 6

5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮的毒理试验

10

实验采用单剂量一次给药法。5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮以 0.5% DMSO 助溶，配成所需浓度溶液。健康小鼠 120 只，雌雄各半，随机分为 12 组，每组 10 只。尾静脉注射 5 组，灌胃给药 5 组，另外 2 组为阴性对照。观察并记录给药 7 天内小鼠活动及死亡情况。实验期间动物无一死亡，其中毒反应(即活动、反应、背毛、粪便情况)皆无异常。结果如下表 4 所列。

表 4

15

尾静脉注射				灌胃给药			
剂量(mg/kg)	动物数	死亡率	中毒反应	剂量(mg/kg)	动物数	死亡率	中毒反应
3000	10	0	无异常	3000	10	0	无异常
2100	10	0	无异常	2100	10	0	无异常
1470	10	0	无异常	1470	10	0	无异常
1030	10	0	无异常	1030	10	0	无异常
720	10	0	无异常	720	10	0	无异常
0	10	0	无异常	0	10	0	无异常

20

试验例 7

5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮等五个样品对二甲苯所致小鼠皮肤毛细血管通透性增高的影响

小鼠 170 只，随机分成 17 组，即空白对照组，5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮高、中、低组，5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮高、中、低组、5,6-二(对羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮高、中、低组、5,6-二(对氯苯胺)-2,3-吡啶二酮高、中、低组、5,6-二(对甲基苯胺)-2,3-吡啶二酮高、中低组和阿斯匹林对照药组，每组 10 只。依表所示给小鼠灌胃给药 1 小时后，尾静脉注射 0.5%伊文思蓝生理盐水溶液 0.1ml/10g，立即于小鼠腹部正中去毛部位上滴二甲苯 0.03ml/只。20 分钟后，小鼠脱颈椎致死，剥下腹部皮肤，用打孔器将皮肤蓝斑打下，并用手术剪剪碎后投入有塞玻璃试管内，倒入丙酮-水(7/3，体积比)溶液，提取 7ml，置暗处放置，每日轻轻摇动试管 2-3 次。三天后，2000rpm 离心 10 分钟，取上清液于 590nm 处比色测定光密度，以未泡皮肤的丙酮提取液校零。OD 值越小，表示抗炎效果越好。

组别	剂量 (mg/kg)	OD 值 (A)
0.5% CMC-Na(空白对照)组	0.4ml/只	0.442±0.240
阿斯匹林肠溶片组	6.5	0.198±0.190
5,6-二(间乙酰基苯胺)-2,3-吡啶二酮组		
低剂量	1.0	0.241±0.121
中剂量	3.2	0.035±0.049
高剂量	6.5	0.019±0.018
5,6-二(间羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮组		
低剂量	1.0	0.038±0.026
中剂量	3.2	0.030±0.010
高剂量	6.5	0.036±0.011
5,6-二(对羧基苯胺)-2,3-吡啶二酮组		

低剂量	1.0	0.089±0.054
中剂量	3.2	0.043±0.023
高剂量	6.5	0.030±0.012
5,6-二(对氯苯胺)-2,3-吡啶 二酮组		
低剂量	1.0	0.142±0.098
中剂量	3.2	0.035±0.026
高剂量	6.5	0.015±0.015
5,6-二(对甲基苯胺)-2,3-吡 啶二酮组		
低剂量	1.0	0.049±0.049
中剂量	3.2	0.011±0.022
高剂量	6.5	0.051±0.042

上述试验例 1-2 表明, 式 I 所示的本发明邻吡啶醌衍生物对 COX-2 具有优良的抑制作用, 而对 COX-1 的抑制作用则很弱。显示此类化合物对于 COX-2 有优良的选择性抑制作用。上述试验例 3~5 表明, 式 I 所示的本发明邻吡啶醌衍生物可以成为治疗炎症的有效药物或药物成分。上述试验例 6 表明, 式 I 所示的本发明邻吡啶醌衍生物无严重的急性毒性, 是一种较为安全的药物。上述试验例 7 表明, 本发明的式 I 所示邻吡啶醌衍生物具有很好的抗炎效果。

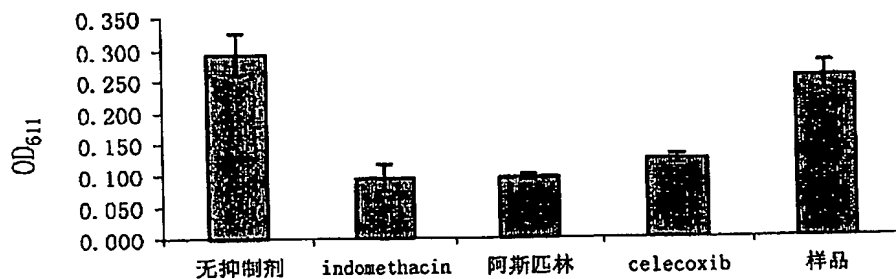


图 1

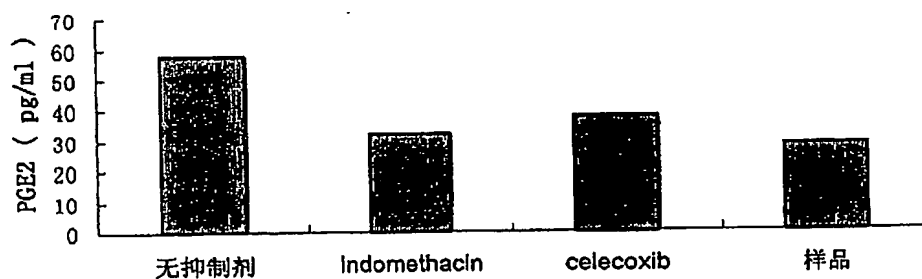


图 2